ESTRATTO
DALLA
Rivista Critica di Clinica Medica
Anno VIII, N. 7 e 8
FIRENZE 1907

DI ALCUNE NUOVE QUESTIONI RELATIVE ALL'IMMUNITÀ

DOTT. F. MICHELI

FIRENZE
SOCIETÀ TIPOGRAFICA FIORENTINA
33 — Via San Gallo — 33

1907

Di alcune nuove questioni relative all'immunità.

—

DOTT. F. MICHELI

—

Lo studio dei complicati processi, che si svolgono nell'organismo nel corso delle infezioni, sieno esse naturali o provocate sperimentalmente, è in un periodo di continuo rivolgimento. In questo campo dell'immunità, reso così fecondo dalle ricerche di questi ultimi anni, nuovi fatti e nuovi concetti tendono di continuo ad aggiungersi o a sostituirsi alle nozioni, ai concetti dominanti di ieri, per modo che, se ci è resa nota così una serie sempre più numerosa di fenomeni biologici interessanti, si è fatta più difficile nello stesso tempo la comprensione del meccanismo dell'immunità, dei cui molteplici fattori sono difficilmente apprezzabili, per ora, l'importanza, il significato e i vicendevoli rapporti.

Un lavoro ordinato di sintesi è perciò assai arduo allo stato attuale delle nostre cognizioni ed io credo più conveniente per intanto di riassumere in breve i termini, in cui si dibattono oggidì alcune di queste questioni relative all'immunità.

Tossine e endotossine.

È ormai concordemente ammesso che l'azione dei bacteri si debba ricondurre essenzialmente a quella dei loro veleni; ma i veleni bacterici non rispondono tutti al tipo più universalmente conosciuto, che è quello delle vere tossine, ma mostrano differenze importanti di caratteri fisi-

co-chimici e di manifestazioni biologiche, sì da rendere giustificata una distinzione più netta di quello che non si faccia generalmente. Le tossine batteriche son quindi divise in 2 grandi categorie, le vere tossine o *esotossine* e le *endotossine*.

Delle *vere tossine* son troppo noti i caratteri fondamentali e il modo d'azione, perchè valga la pena d'insistervi.

Sono prodotti specifici del ricambio materiale dei bacteri che, a mo' di secreti, vengono eliminati dalla cellula bacterica e che si trovano perciò disciolti nei liquidi di cultura; importanti specialmente per la patologia umana son quelli del bacillo difterico, del bacillo tetanico e del bacillo *botulinus*.

Questi veleni, com'è noto, non rappresentano un costituente del corpo batterico, così che, una volta separati per mezzo della filtrazione attraverso candele di porcellana, il corpo bacterico residuo, la così detta proteina bacterica, non è quasi più dotata di azione specifica.

Ora, la produzione di vere tossine è stata riconosciuta soltanto, in modo indubbio, come una proprietà dei bacilli sopra citati e di pochi altri; la maggior parte dei bacteri (tifo, colera, dissenteria, streptococco, pneumococco, bacilli della tubercolosi, del carbonchio, ecc.) non producono difatti, per lo meno fuori dell'organismo, delle vere tossine o solo in quantità assai limitata.

Il modo di azione di questo gruppo di bacteri — il più numeroso ed importante per la patologia umana — è adunque assai più oscuro e complesso.

Se si filtra attraverso una candela di porcellana una coltura recente, di pochi giorni, di vibrioni del colera, il filtrato che si ottiene presenta un grado assai leggiero di tossicità; così che ne occorrono parecchi cmc. per uccidere, per iniezione nel peritoneo, uno dei comuni animali da esperienza (cavia).

Per contro, se s'inietta allo stesso animale il residuo della filtrazione, vale a dire i corpi

bacterici dopo averli uccisi con un mezzo che non alteri profondamente la loro costituzione, per es., col cloroformio, risulta allora l'alta tossicità di questi corpi bacterici, di cui bastano alcuni milligrammi per uccidere in modo acuto l'animale.

La tossicità del filtrato, privo di germi, cresce assai sensibilmente coll'invecchiare delle colture, senza però mai raggiungere nemmeno lontanamente gli alti valori di tossicità dei filtrati delle colture di bacillo difterico e tetanico.

Quello che si è detto pei vibrioni del colera vale, senza grandi differenze, pei bacilli del tifo.

Son questi i fatti fondamentali, che risultano dalle classiche ricerche di *R. Pfeiffer* e della sua Scuola sui veleni del colera e del tifo e che han condotto alla dottrina delle *endotossine*, dominante oggigiorno in patologia, specie in Germania.

Questa dottrina riconduce il meccanismo dei fenomeni morbosi provocati dalla maggior parte dei bacteri, di cui non si conosce una vera tossina, alle *endotossine*, vale a dire a *veleni contenuti e legati al corpo bacterico, che i bacteri non secernono nei terreni di coltura nei quali vivono, rispettivamente nei liquidi e tessuti organici, ma che diventano liberi soltanto col dissolversi del corpo bacterico, ciò che avviene nell'organismo animale in seguito al potere bactericida degli umori o spontaneamente, nelle vecchie colture, per un processo di autolisi.*

Ma la differenza fra tossine e endotossine è ancora più profonda, nei rapporti dell'immunità. Mentre difatti, com'è noto, l'iniezione nell'organismo animale di dosi opportune, non mortali di tossina determina la produzione di anticorpi (*antitossine*), che neutralizzano nettamente l'azione della rispettiva tossina, sia nell'animale vaccinato, sia in altri animali trattati col siero di questo (immunità passiva) secondo la legge delle proporzioni multiple, ciò non succede in seguito all'iniezione di endotossine.

Le endotossine cioè non inducono la produzione di vere antitossine, vale a dire di anticorpi nel vero senso della parola, capaci di neutralizzare l'azione tossica delle medesime, chè anzi si osserva generalmente negli animali vaccinati con endotossine il fenomeno dell'*ipersensibilità*; sotto l'influenza del trattamento colle endotossine si formano soltanto degli anticorpi specifici di altra natura, *agglutinine* e *bacteriolisine*. Di qui la distinzione fondamentale fra l'*immunità antitossica* e *antibacterica.*

L'immunità antibacterica o bactericida protegge specificamente contro le infezioni, ma la protezione è limitata e non segue la legge delle proporzioni multiple (*A. Wolff*). Contro i bacteri, contro la maggior parte di questi bacteri almeno, si è riusciti ad ottenere dei sieri curativi, capaci di proteggere gli animali sensibili preventivamente e, in determinate circostanze, anche curativamente; ma questi sieri agiscono curativamente solo nel principio dell'infezione bacterica e quando la stessa non sia troppo violenta; in caso contrario, possono riuscire dannosi per la grande quantità di endotossine che mettono in libertà per effetto delle batteriolisine in essi contenute (*A. Wolff*).

Da questa nozione della tossicità dei bacteri morti e delle loro proprietà *antigene*, atte cioè a determinare la produzione di agglutinine e bacteriolisine, è venuto l'uso, oggi invalso comunemente nella pratica della vaccinazione e dell'immunizzazione, di adoperare invece che colture di bacilli viventi, in vario modo attenuati, i corpi dei bacteri stessi, uccisi in vario modo con mezzi chimici o col calore a 56°-60° (*Pfeiffer* e *Kolle*) o a 120° (*Löffler*), oppure i loro estratti ottenuti con diversi artifici e contenenti in uno stato di maggiore o minore purezza le endotossine. Appartengono a questo modo di vaccinazione oltre che le varie tubercoline, i nucleoproteidi bacterici adoperati da *Lustig* e *Galeotti*, ecc., i prodotti dell'autolisi (*autolisati*) dei batteri (*Conradi*, *Neisser* e *Shiga*), gli estratti bacterici ottenuti colla pla-

smolisi (*Brieger* e *Mayer*) o colla spremitura sotto forte pressione (*Hahn-Buchner*) o colla triturazione a basse temperature (*Macfadyen* e *Rowland*), ecc.

Questi i capisaldi della teoria delle endotossine che, come dicevo, ha dominato finora la patologia moderna; contro di essa però si vanno levando di recente delle obbiezioni, le quali tendono in complesso ad infirmare la distinzione troppo assoluta fra bacteri a esotossine e bacteri a endotossine e rispettivamente fra immunità antitossica e antibacterica.

Noi vediamo difatti da varie parti, scorrendo la letteratura moderna, moltiplicarsi le ricerche atte a dimostrare da un lato la produzione di vere esotossine per parte di bacteri ritenuti fin qui capaci di agire soltanto per mezzo delle loro endotossine e dall'altro la possibilità di ottenere dei sieri che presentano nello stesso tempo proprietà bactericide e antitossiche.

Così *Brau* e *Denier*, *Kraus* e la sua Scuola hanno sostenuto recentemente, venendo a confermare in fondo i lavori relativamente più antichi di *Behring* e *Ramson*, *Metchnikoff*, *Roux* e *Salimbeni*, che il meccanismo dei fenomeni morbosi del colera asiatico sia dovuto all'intossicazione per veleni solubili del tipo delle esotossine e che contro questi veleni si possano ottenere delle vere antitossine.

Gli stessi fatti, per ciò che riguarda la dissenteria, paiono risultare principalmente dai lavori di *Kraus* e collaboratori, di *Lüdke*, ecc. e, per ciò che riguarda il tifo, da lavori specialmente della Scuola francese.

È da ricordare ancora che da tempo è risultato dalle ricerche di *Maragliano* e della sua Scuola, ciò che il clinico di Genova ha riaffermato anche recentemente, che i bacilli tubercolari vivi, come anche i loro estratti acquosi, iniettati sperimentalmente nell'organismo animale, determinano la produzione di sostanze protettive specifiche, di cui una parte ha azione antitossica. V'ha di più; i recenti lavori di

Besredka e di *Macfadyen* paiono dimostrare la possibilità della produzione sperimentale, nell'organismo di alcuni animali, di *antiendotossine* sufficientemente attive contro le endotossine del bacillo del tifo, del colera, ecc.

D'altra parte *Pfeiffer* e la sua Scuola al recente Congresso di Microbiologia di Berlino, seguitano a difendere, con buoni argomenti, la teoria delle endotossine e, fra tanto contrasto di opinioni, non è facile l'orientarsi.

Sembra a noi in complesso che la maggior parte dei tentativi or ora citati non abbia in realtà un grande valore dimostrativo, in quantochè la produzione di vere antitossine appare, in queste ricerche, come un fenomeno assai limitato, non facilmente paragonabile per conseguenza coi fenomeni dell'immunità schiettamente antitossica.

Allo stato attuale delle nostre cognizioni quindi, la distinzione fra tossine e endotossine risponde a differenze sostanziali, sopratutto nei rapporti con l'immunità e deve esser mantenuta.

Con ciò non è detto che il quadro morboso di tante infezioni debba ricondursi soltanto all'azione delle endotossine dei rispettivi bacteri, di quelle endotossine per lo meno che è possibile ottenere coi nostri mezzi, le cui manifestazioni sugli animali presentano così pochi caratteri di specificità e che *A. Wolff* ha assimilato a quella delle sostanze proteiche eterogenee.

È possibile difatti — e le ricerche surricordate hanno almeno il valore di accennare a questa possibilità — che in certi bacteri si formino, accanto e in rapporto più o meno intimo colle sostanze proprie del corpo bacterico, dei veleni più o meno facilmente diffusibili e alterabili, atti a determinare la produzione di vere antitossine.

Può darsi che se la loro dimostrazione è per molti bacteri fallita o quasi fallita finora, ciò sia dovuto alla deficienza dei nostri mezzi di laboratorio o alla speciale labilità di questi veleni e che, variando opportunamente le con-

dizioni di coltura, sia possibile ottenere da alcuni microorganismi dei veleni attivi e, come conseguenza naturale, dei veri antiveleni. Ciò che avrebbe, com'è facile intendere, la più grande importanza nei rapporti colla sieroterapia, da poi che è fallita quasi interamente la sieroterapia praticata coi sieri puramente battericidi e renderebbe più facilmente comprensibili i fenomeni morbosi e immunitari che si svolgono nell'organismo in seguito alle infezioni naturali.

Opsonine (*Sostanze bacteriotrope*).

L'azione dei sieri immuni si è riferita finora generalmente al loro contenuto di antitossine e bacteriolisine; ma una serie di moderne ricerche sperimentali tende a mettere in evidenza anche un altro modo di agire dei sieri immuni, dovuto a speciali sostanze conosciute sotto il nome di *opsonine* (*Wright*) o di *sostanze bacteriotrope* (*Neufeld* e *Rimpau*), la cui importanza sta principalmente negli ultimi rapporti che paiono risultarne fra l'immunità così detta cellulare e quella umorale.

Rimaste senza seguito le idee svolte fin dal 1895 da *Denys* e *Leclef* sulla funzione dei leucociti nel meccanismo dell'immunità streptococcica, idee che rispondono assai chiaramente alla moderna dottrina delle opsonine, ha dominato fino a poco fa la teoria primitiva di *Metchnikoff* e della Scuola francese, che l'azione dei sieri immuni si esplicasse anche o principalmente eccitando i leucociti ad una maggiore attività fagocitaria, per mezzo di speciali sostanze chiamate *stimuline*.

Ora al concetto di stimuline si va sostituendo quello di *opsonine* o *sostanze bacteriotrope*, le quali possono definirsi *come speciali sostanze che inducono, in vitro come in vivo, un' attiva fagocitosi bacterica, non già eccitando, stimolando i leucociti, ma spiegando una speciale azione sui bacteri, che rendono atti ad esser inglobati dai leucociti.*

Queste sostanze si trovano in piccola quantità anche nel siero normale (*Wright* e collaboratori) e in maggior copia nei sieri immuni, come risulta dalle ricerche di *Neufeld* e *Rimpau*, che le riscontrarono dapprima in sieri immuni (antistreptococcico e antipneumococcico), non dotati di potere bactericida dimostrabile in vitro, e recentemente, accanto alle specifiche bacteriolisine, anche nel siero antitifo e anticolerico.

Esse si trovano, secondo che *Neufeld* e *Töpfer* e recentemente *L. Hektoen* hanno dimostrato, anche nei sieri emolitici e, nel caso particolare, favoriscono la fagocitosi di quella specie di globuli rossi, che ha servito alla preparazione del siero emolitico (*sostanze emotrope* di *Neufeld* e *Töpfer*, *emopsonine* di *Hektoen*).

L' azione di tutte queste sostanze è specifica (*Wright*, *Neufeld* e *Rimpau*, *Bulloch* e *Western*, ecc.) e si manifesta, come ho detto, in vivo ed in vitro; in vitro si può riconoscere facilmente mescolando, in opportune proporzioni, in un tubetto, una sospensione in soluzione fisiologica di *NaCl* di leucociti (di cavia o di coniglio), una brodo-coltura recente di bacteri e il relativo antisiero: dal miscuglio conservato in termostato si prelevano di quando in quando dei campioni, di cui s' allestiscono preparati microscopici colorati.

Un metodo più semplice ancora (*Neufeld* e *Rimpau*) è quello di osservare in goccia pendente un miscuglio fatto di un' ansa di siero immune, di brodo-coltura bacterica e di sospensione di leucociti; si giudica dell' intensità del potere bacteriotropo del siero dal numero dei bacteri inglobati dai leucociti.

Di che natura sia l' alterazione che i bacteri subiscono per effetto di queste opsonine è lungi ancora dall' esser stabilito; è concordemente ammesso peraltro, per le ricerche di *Wright* e *Douglas* e in special modo per quelle di *Neufeld* e *Rimpau* relative alle sostanze bacteriotrope dei sieri immuni, che esse agiscono specificamente sui bacteri e non sui leucociti, perchè le sostanze attive del siero di sangue sono *assorbite* ap-

punto dai bacteri e non dai fagociti. Così per le opsonine dei sieri normali; se, ad esempio, si tratta un siero umano normale con una coltura di streptococchi, il siero perde la sua azione opsonica verso gli streptococchi, mentre conserva inalterata quella contro i bacilli tubercolari (*Bulloch* e *Western*).

Questa proprietà delle opsonine, in un col fatto ch' esse paiono esser relativamente termostabili (contrariamente a quanto è ammesso da *Wright* e *Douglas* e anche da *M. Gruber* e *Futaki* per le opsonine, almeno, dei sieri normali), ha indotto alcuni osservatori (*Dean* e altri) a sostenere che le opsonine non rappresentino delle sostanze a sè, ma che debbano identificarsi cogli ambocettori (corpi immuni, sostanze sensibilizzatrici) delle comuni batteriolisine.

Ciò contrasta però con alcuni fatti, su cui sarebbe troppo lungo il fermarci, per cui dobbiamo ritenere con la maggior parte degli autori che spetti realmente alle opsonine un posto speciale nel campo dell' immunità morale e che la loro constituzione, interpretata alla stregua della teoria delle catene laterali di *Ehrlich*, consti di un gruppo aptoforo, che si fissa sui microbi e di un aggruppamento *opsoninoforo* (*L. Hektoen* e *G. F. Ruediger*), il quale produrrebbe una modificazione fisica o chimica dei batteri tale da renderli accessibili all' inglobamento.

È da aggiungere ancora che sulla guida di *Wright* e *Douglas*, una serie di autori, specialmente Inglesi e Americani (*Ross*, *Brooke*, *Wolff*, ecc.) tende ad assegnare un certo valore diagnostico e pronostico al cosidetto *indice opsonico*.

L' indice opsonico, che si può stabilire facilmente, secondo le indicazioni di *Wright* [1], è il rapporto che intercede fra il potere opsonico (desunto dalla media dei microrganismi inglo-

---

[1] Il metodo si trovava descritto esattamente, ad esempio, nel recente lavoro di F. WEINSTEIN, *Ueber die Grundlagen und Anwend. der Wright'schen Opsonintheorie.* (Berl. klin. Wochenschrift, n. 30, 1906).

bati da un dato numero di leucociti) del siero di sangue del malato di fronte all'agente bacterico che è causa della malattia (bacillo della tubercolosi, streptococchi, stafilococchi, diplococchi di *Frankel*, ecc.) e quello di un individuo sano di fronte allo stesso agente bacterico.

E questo indice, di solito più basso che di norma nelle varie infezioni, specialmente in quelle localizzate, tenderebbe ad elevarsi nelle infezioni generali in via di miglioramento e sopratutto in seguito ai processi di vaccinazione, dopo aver subito una temporanea depressione (la così detta *fase negativa* di *Wright* e *Douglas*). In complesso però i risultati pratici ottenuti con questo modo non paiono assolutamente decisivi e richiedono ancora il controllo di una più larga esperienza.

Aggressine.

Ecco un altro concetto, quello delle *aggressine*, introdotto in questi ultimi anni in patologia da *O. Bail* e dai suoi collaboratori (*Hoke*, *Weil*, *Kikuchi*, *Salus*, ecc.) all'intento di interpretare una parte almeno dei fenomeni dell'infezione e dei conseguenti processi d'immunità.

La teoria delle aggressine, intorno a cui è così vivo il dibattito ai giorni nostri, è una derivazione delle idee sostenute da *Kruse* e da *Deutsch* sul modo col quale i bacteri esplicano la loro virulenza nell'organismo animale.

Le *lisine* di *Kruse* o *leucotossine d'origine bacterica* di *Deutsch* corrispondono difatti, essenzialmente, alle *aggressine* di *Bail*, perchè, nel concetto di *Kruse* e *Deutsch*, come in quello di *Bail*, queste sostanze, esercitando un'azione nociva sui leucociti, permetterebbero ai microrganismi di moltiplicarsi e di spiegare nell'organismo la loro azione patogena.

Le aggressine di *O. Bail* costituiscono dunque i fattori della virulenza bacterica, intesa la virulenza come la capacità infettiva, in altre parole come la proprietà dei bacteri di molti-

plicarsi e d' invadere l' organismo animale (indipendentemente quindi, fino ad un certo punto, dalla loro tossicità). E, secondo le idee di *O. Bail* e dei suoi collaboratori, le *aggressine* potrebbero definirsi come *speciali sostanze secrete dai batteri nell' organismo infetto, le quali, vincendo le resistenze naturali, neutralizzando cioè i poteri difensivi dell' organismo rappresentati dall' attività cellulare, in special modo da quella dei leucociti e dal potere bactericida degli umori, favoriscono lo sviluppo dei bacteri stessi.*

Il fatto universalmente noto della varia capacità infettiva dei diversi bacteri ed anche di una stessa specie bacterica, in momenti diversi, troverebbe così la sua interpretazione nella proprietà, più o meno spiccata nei diversi microrganismi, di produrre aggressine. *O. Bail* divide difatti, in rapporto a questa proprietà, i microrganismi in 3 categorie principali: 1ª quella dei *parassiti interi*, cui appartiene il bacillo della peste per l' uomo e per il ratto, il bacillo del colera dei polli, il bacillo del carbonchio, ecc., i quali possono determinare la morte dell' animale sensibile a dosi infinitamente piccole e son dotati perciò di forte potere aggressinico, non determinano la formazione di bacteriolisine, non sono soggetti alla fagocitosi, ecc.; 2ª quella dei *semiparassiti*, cui appartiene, ad esempio, il bacillo del tifo e del colera, che riescono mortali solo entro certe dosi e sono forniti di un mediocre potere aggressinico; 3ª quella dei *saprofiti*, che non formano aggressine e perciò non riescono patogeni.

Vediamo brevemente i fatti principali su cui si fonda la teoria delle aggressine, perchè, comunque si vogliano interpretare, essi costituiscono nondimeno dei fenomeni biologici del più alto interesse.

Dato il concetto delle aggressine, quale è concepito da *Bail* e dai suoi collaboratori, queste sostanze dovrebbero trovarsi, in maggior concentrazione, nel luogo dove fu portata l' infezione sperimentale e difatti esse si rinven-

gono specialmente negli edemi, negli essudati provocati dai microrganismi.

Così è derivato da questa idea teorica il modo di preparazione delle aggressine, il quale risponde in generale a questo procedimento: si inietta del cavo pleurico o peritoneale di un animale sensibile una dose più volte mortale di coltura d'un determinato microrganismo; allora si forma dopo qualche tempo, in sito, un essudato sieroso più o meno abbondante da cui si allontana la maggior parte dei bacteri colla centrifugazione; i rimanenti si sterilizzano col toluolo e si ottiene così un liquido dotato di potere aggressinico. A questo modo sono state dimostrate aggressine in molte infezioni: da streptococchi, diplococchi, da bacillo della dissenteria, del tifo, del colera, del carbonchio, della tubercolosi, ecc. (è contestato se il bacillo essenzialmente tossico della difterite possa produrre aggressine).

Il contenuto aggressinico di questi essudati sterili si riconosce dalle seguenti proprietà fondamentali, stabilite da *O. Bail* e dai suoi collaboratori.

1° Sotto l'influenza di questi essudati aggressinici — di per sè non dannosi — delle dosi non mortali di bacteri diventano mortali.

Data ad esempio una coltura di bacillo del colera o del tifo mortale per la cavia, per iniezione endo-peritoneale, a una dose x, se s'inietta simultaneamente un po' di aggressina colerica o tifica, la stessa coltura risulta mortale a una dose di una metà minore.

2° La simultanea iniezione di una dose mortale di coltura bacterica e di aggressina corrispondente accelera il decorso dell'infezione, la cui maggior gravità è attestata anche dal reperto necroscopico.

L'essudato peritoneale, ad esempio, che si forma in seguito all'iniezione endo-peritoneale di una dose mortale di coltura di tifo o di colera e di aggressina corrispondente, è più povero di leucociti (chemiotassi negativa) e più ricco di bacilli di quello che si ottiene colla

semplice iniezione di una stessa dose di sola coltura.

Parimenti, una dose mortale di coltura di diplococco di *Fränkel* iniettata nel cavo pleurico di un coniglio induce la morte dell'animale con maggior rapidità, se associata all'aggressina omologa, e con una pleurite fibrinosa, che è tanto meno abbondante quanto è più rapido il decorso dell'infezione. Ancora: se si inietta ad una cavia sana una dose abituale di bacilli di *Koch* e contemporaneamente un po' di essudato sterile ricavato da un'altra cavia tubercolosa, si svolge, invece della solita forma di tubercolosi cronica, un'infezione acuta, che spesso è mortale in meno di 24 ore, per quanto nè l'essudato per sè, nè i bacilli di *Koch* per sè possano provocare qualcosa di simile.

3° Gli essudati aggressinici son capaci di neutralizzare il potere bactericida dei sieri immuni bacteriolitici. Per alcuni bacteri fu anche dimostrato che le aggressine impediscono in vitro il potere fagocitario dei leucociti.

4° La 4ª proprietà costituisce la più importante applicazione pratica della teoria delle aggressine.

Il trattamento degli animali con liquidi aggressinici induce un' *immunità antiaggressinica*, che, secondo *Bail* e collaboratori, costituisce una forma speciale, non ancora nota di immunità, fondamentalmente diversa da quella bactericida, che si ottiene coi metodi noti.

L'immunità antiaggressinica, che si può ottenere anche contro i parassiti interi (carbonchio, colera dei polli, ecc.), può, in qualche caso, portar con sè anche un'immunità bactericida, ma non è identificabile, secondo *Bail*, con questa perchè un siero bacteriolitico, ottenuto coi metodi soliti, non è contemporaneamente anche antiaggressinico.

Il siero antiaggressinico agisce essenzialmente neutralizzando le aggressine bacteriche e, inoculato nel peritoneo d'un animale sano (immunità passiva) contemporaneamente o precedentemente al germe rispettivo si osserva, come

fenomeno più evidente di quest' immunità, la comparsa nel peritoneo di un gran numero di leucociti, per cui la distruzione dei germi avviene preponderantemente per fagocitismo, mentre son limitati i fenomeni di distruzione granulare che accompagnano l' immunità passiva schiettamente bacteriolitica.

Son questi i fatti fondamentali della teoria delle aggressine; ma rispondono essi realmente a dei fatti e a dei concetti nuovi?

Ciò è negato da parecchi Autori, che han levato contro la teoria delle aggressine delle obbiezioni importanti, la cui serie fu aperta dai lavori di *Wassermann* e *Citron.*

Wassermann e *Citron* hanno dimostrato difatti che la prima proprietà, che è quella fondamentale delle aggressine, da cui tutte le altre derivano, è comune anche agli estratti ottenuti *in vitro* agitando una coltura bacterica con siero di coniglio o con acqua distillata e che l'immunità antiaggressinica non è altro che una immunità bactericida.

Le aggressine non rappresenterebbero quindi delle sostanze secrete dai bacteri nell' organismo animale, durante la lotta che essi debbono esercitare contro le sue difese naturali, ma, semplicemente, delle sostanze preformate nel corpo bacterico, da identificarsi in ultima analisi colle endotossine, che noi abbiamo già studiato.

Si è impegnata così fra *Bail* e collaboratori da un lato, *Wassermann* e altri autori dall'altro, una discussione vivace e interessante, che ancora non è chiusa e che sarebbe troppo lungo seguire nei suoi particolari.

Ci limiteremo a rilevare i fatti principali, che paiono scaturire dal dibattito.

E anzitutto: le *aggressine artificiali* di *Wassermann* e *Citron* sono equivalenti a quelle *naturali* di *O. Bail?*

Non pare realmente che esistano differenze sostanziali fra le due specie di aggressine; senza dubbio, gli estratti bacterici ottenuti in vario modo da colture di bacilli vivi (*Citron*) non

corrispondono interamente agli essudati aggressinici, ciò che può dipendere dalla diversità del solvente e di altre condizioni (influenza della temperatura, del tempo, del substrato nutritivo, ecc.); ma le differenze sono più quantitative che qualitative.

Entrambi difatti — gli estratti bacterici e gli essudati aggressinici — rendono mortale una dose non mortale di coltura bacterica, entrambi aggravano il decorso d'un'infezione provocata da una dose mortale di coltura, entrambi son capaci di determinare una chemiotassi negativa (*Wassermann* e *Citron*, *Kraus* e *Doerr*, *Levy* e *Fornet*, *A. Wolff*, ecc.). Con ciò peraltro la questione essenziale non è risolta, poichè, come *O. Bail* ha osservato giustamente, il concetto dell'aggressività non esclude che delle piccole dosi di aggressine — pure intese come un secreto bacterico — possano venire estratte anche *in vitro* dal corpo dei microrganismi. Il problema deve quindi esser posto così: nell'azione di questi estratti naturali o artificiali, è riconoscibile un'azione *sui generis*, aggressinica, oppure i fatti surricordati possono interpretarsi semplicemente come fenomeni dovuti alle endotossine bacteriche?

Problema di soluzione più difficile questo, com'è difficile in genere, in questi studi, stabilire la presenza di una o più sostanze dagli effetti biologici di liquidi complessi, come sono gli estratti bacterici, comunque si ottengano.

Come possono esistere negli estratti bacterici artificiali delle piccole dosi di aggressine (*O. Bail*), così esistono indubbiamente nelle cosidette aggressine naturali delle sostanze proprie del corpo bacterico disciolte, le quali, come *Doerr* ha dimostrato, si possono mettere in evidenza col mezzo della precipitazione specifica o con quello della deviazione del complemento; con ciò s'intende come il quadro delle manifestazioni di una sostanza possa esser complicato o alterato dalla contemporanea presenza di altre sostanze.

Tuttavia, il complesso delle proprietà di

questi liquidi pare sia interpretabile alla stregua di cognizioni già note, senza che sia necessario di ricorrere al concetto d'una speciale azione aggressinica.

Le aggressine naturali contengono difatti, come abbiamo detto, delle sostanze disciolte del corpo bacterico, delle vere endotossine e non è detto che la loro azione sull'animale sia assolutamente nulla, poichè *Doerr* ha dimostrato che 4-5 cc. di essudato aggressinico di bacillo del tifo, del coli o del colera uccidono la cavia, per iniezione endoperitoneale. Con ciò si spiegano forse tutte le proprietà fondamentali delle aggressine.

Le aggressine, abbiamo detto, rendono mortale una dose non mortale di coltura bacterica e aggravano il decorso dell'infezione determinata da una dose mortale.

Ciò dipende, secondo *Wassermann* e *Citron*, dal fatto che le sostanze del corpo bacterico, i ricettori liberi iniettati cioè, legano gli ambocettori battericidi del siero di sangue dell'animale inoculato così come possono legare gli ambocettori d'un siero immune corrispondente, colla conseguente deviazione del complemento (metodo *Bordet-Gengou-Moreschi*); ciò dipende ancora, secondo *Krauss* e *Doerr* e secondo *Wolff*, dall'azione dannosa esercitata nell'organismo animale dalle endotossine degli essudati aggressinici, la quale si somma a quella delle endotossine che son messe in libertà dai bacteri viventi, per cui più presto vien raggiunta la dose mortale minima di endotossina o dosi submortali diventano mortali. Secondo *Doerr* anzi, quest'azione aggressinica non è specifica, potendo una sostanza tossica proveniente da un dato microrganismo esaltare la capacità infettiva d'un microrganismo di specie differente.

Per lo stesso meccanismo si intende la chemiotassi negativa, esercitata dall'iniezione simultanea di aggressine e di bacilli viventi: piccole dosi di endotossine di fatti agiscono determinando una chemiotassi positiva, più alte

dosi una chemiotassi negativa (*Levy* e *Fornet*, *A. Wolff*).

Anche l'azione antifagocitaria delle aggressine si potrebbe interpretare, ragionevolmente, secondo *Gruber*, ammettendo che le opsonine del siero normale o del siero immune vengano legate dalle sostanze bacteriche degli essudati aggressinici, per cui la fagocitosi è impedita.

Le aggressine non spiegherebbero quindi una azione speciale verso i leucociti, ma un'azione *antiopsonica* o *antibacteriotropa*, chè dir si voglia.

Le aggressine infine determinano un'immunità antiaggressinica; ma la maggior parte degli AA. tendendo ad identificare l'immunità antiaggressinica con quella bactericida provocata dagli estratti bacterici soliti (*Wassermann* e *Citron*, *Kraus* e *Doerr*, *Wolff*, ecc.), s'intende di leggieri la sua origine, quando si pensi al contenuto di endotossine (ricettori liberi, sostanze antigene) degli essudati aggressinici.

Per quanto non sia detta ancora l'ultima parola sull'argomento, pare adunque che il concetto dell'aggressività, così com'è concepito da *O. Bail*, debba subire delle limitazioni importanti e forse identificarsi senz'altro con quello delle endotossine.

Non merita meno pertanto d'esser conosciuto, così come non è minore per questo il servigio reso alla scienza da *O. Bail* e dai suoi collaboratori, i quali hanno messo in luce e precisato una serie di fatti interessanti ed importanti, fra cui, secondo *A. Wolff*, ha il massimo valore questo: che ci è reso noto così un mezzo, diremo così, naturale di ottenere delle endotossine per quanto è possibile inalterate (per *endolisi*), ciò che può avere una notevole influenza nei processi d'immunizzazione e determinare forse un'immunità più attiva e più sicura, per quanto equivalente nei suoi principî, di quella che si ottiene colle endotossine ricavate con altri metodi, fuori dell'organismo animale [1].

---

[1] Un mezzo quasi equivalente di vaccinazione con essudati bacterici sterili fu già usato da *Terni*

Bibliografia.

—

Tossine e endotossine.

Consultare al riguardo: BESREDKA, De l'antiendotoxine typhique, ecc. (Ann. Pasteur, pag. 149, 1906). — BRAU et DENIER. Recherches sur la toxine et antitoxine cholériques. (Annales Pasteur, t. 20, pag. 578, 1906). — DIEUDONNÉ, Aktive Immunisierung gegen Infektionskrankh. (Münch. med. Woch., n. 22, 1906). — HAHN, Über Cholera und Typhusendotoxine. (Münch. med. Woch., n. 23, 1906). — KRAUS und DOERR, Über das Dysenterietoxin. (Wien. kl. Woch., n. 40, 1905). — KRAUS und DOERR, Über exper. Therapie des Dysent. (Wien. kl. Woch., n. 42, 1905). — KRAUS und PRIBRAM, Über das Choleratoxin, ecc. (Wien. kl. Woch., n. 39, 1905 e Centr. für Bakt., Originale, Bd. 41, Heft 1-2). — KRAUS, Über Vibrionentoxine und Hämotoxine. (Münch. med. Woch., pag. 1734, 1906). — LÜDKE, Über die Gewinnung von Dysenterietoxin. (Berl. Kl. Woch., n. 1-2, 1906). — MACFADYEN, Über die Eigen sch. eines von Ziegen gewonnenen Antityphuserum. (Centr. f. Bakter., Originale, Bd. 41, Heft 3, 1906). — MACFADYEN, Über ein Anticholeraserum. (Centr. f. Bakt., Originale, Bd. 42, Heft 4, 1906). — MARAGLIANO E., Die Exper. Therapie der Tuberk. (Berl. Klin. Woch., n. 43, 44, 1906). — OPPENHEIMER C., Toxine und Antitoxine. G. Fischer, Jena, 1904. — RODET et LAGRIFFOUL, Infection typhique expérim. et sérum antityph. (Centr. f. Bakt., Originale, Bd. 42, Heft 4, 1906). — WOLFF A., Über Grundgesetze der Immunität. (Centr. f. Bakt., Originale, Bd. 37, 1904). — WOLFF A., Die Endotoxinlehre. (Münch. med. Woch., n. 5 e 23, 1906). — Cfr. anche Freie Vereinigung für Mikrobiologie. Berlin, 7-9 giugno 1906. (Münch. med. Woch., n. 34-35, 1906).

Opsonine.

BROOKE B., Doublin Journal of med. Sciences, settembre 1906. — BULLOCH W. ant WESTERN G. T., The specificity of the opsonic, ecc. (Proc. Roy Soc. n. 77, pag. 531, 1906). — GRUBER und FUTAKI, Seroaktivität

---

e *Bandi* fin dal 1889. V. BANDI J., *Ueber eine Prioritätsfrage, etc.* (Centrbl. f. Bakt., Bd. 42, Originale, Heft 5, 1906). Parimenti fin dal 1903 *Maragliano* e *Goggia* hanno adoperato, a scopo di vaccinazione, l'essudato sterile determinato in alcuni animali dall'iniezione sottocutanea di bacilli tubercolari attenuati.

und Fagozytose. (Münch. med. Woch., n. 6, 1906). — HEKTOEN L., Are opsonins distinct from other antibodies?. (Journ of infect. Diseases, vol. 3, pag. 434, 1906). — NEUFEL und RIMPAU, Über die Antikorper der Streptokokken ecc. (Deut. med. Woch., n. 40, 1904). — NEUFELD und TÖPFER, Über hämolitische und hämotrope Sera. (Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, Heft 4). — NEUFEL und RIMPAU, Weitere Mittel. über die Immunität ecc. (Zeitsch. f. Hygiene, Bd. 51, Heft 2, 1905 e Freie Vereinigung für Mikrobiologie, Berlin, 7-9 giugno, 1906; V. Münch. med. Woch. n. 34 e 35, 1906). — ROSS, The British Med. Journal, n. 2375 e e 2395, 1906. — WOLFF, The Journal of Infections Diseases, Vol. 3, n. 5, 1906. — WRIGHT e DOUGLAS, Vedi Bulletin de l'Institut Pasteur, t. II, pagg. 128 e 498; Deutsche med. Woch., n. 52, 1904.

Aggressine.

DEUTSCH e FEISTMANTEL, Vaccini e Sieri. Traduzione di Belfanti e A. Ascoli, Torino, Rosenberg e Sellier ed., 1905. — BAIL O., Unters. über Thyphus und Cholera Immunität. (Arch. f. Hygiene, Bd. 52, 1905). — BAIL O., Bezieh. zwischen Aggress. und Leibsubst. von Bakt. (Münch. med. Woch., n. 39, 40, 1905). — WASSERMANN und CITRON, Zur Frage der Bildung von bakt. Angriffsstoffen, ecc. (Deutsch. med. Woch., n. 28, 1905). — CITRON, Über die Immunis. mit Exsud., ecc. (Centrbl. f. bakt., Originale, Bd. 40, pag. 153, 1905). — BAIL und WEIL, Unters. zwischen aggress. Exsud. und Bakterienextrakten. (Centr. f. Bakt., Originale, Bd. 40, Heft 3, 1906). — CITRON, Über natürliche und kunstliche Aggressine. (Centr. f. Bakt., Originale, Bd. 41, Heft 2, 1906). — LEVY und FORNET, Über Filtratsaggressine. (Deutsch. med. Woch., n. 26, 1905). — DOERR, Über die infektionsbevördernde Wirkung steril. Exsud. (Centr. f. Bakt., Originale, Bd. 41, Heft 5-6, 1906). — DOERR, Über Agressine. (Wien. kl. Woch., n. 25, 1906). — WOLFF A., Die Aggressinlehre. (Centrbl. f. Bakt., Referate, Bd. 38, Heft 21-25, 1906). — SALUS G., Über Aggressine. (Wien. kl. Woch., n. 28, 1906). — BAIL O. und WEIL, Bakterien-aggressivität und Bakterien extrakte. (Centrbl. f. Bakt., Originale, Bd. 42, Heft 1-6). — KRAUS R., GRUBER, ecc., Freie Vereinigung für Mikrobiologie, Berlin, 7-9 giugno 1906.

Estratto dalla *Rivista critica di Clinica medica*
Anno VIII, N. 7 e 8, 1907.

Firenze, 1907 — Società Tipografica Fiorentina, Via S. Gallo 33.